

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N° 97

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Anne Marie BEHAR, née GLUCK

le 12 Août 1933, à Boulogne Sur Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 1963

LE PURPURA THROMBOPENIQUE CYCLIQUE

(A propos d'un cas avec
mégacaryocytopénie cyclique)

Président :

J. BERNARD

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Anne Marie BEHAR, née GLUCK

le 12 Août 1933, à Boulogne Sur Seine (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

LE PURPURA THROMBOPENIQUE CYCLIQUE

(A propos d'un cas avec
mégacaryocytopénie cyclique)



Président :

J. BERNARD

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutailis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	Tenon
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
	LENÈGRE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	BROUET (G.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	BARIÉTY (M.)
Cliniques obstétricales	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	KOURILSKY (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	DEBRAY (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	GENNES (L. de)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	DEROT (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MERGER (R.)
Clinique stomatologique (Pitié)	VARANGOT (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	RENARD (G.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	AUBRY (M.)
Clinique toxicologique	LELONG (M.)
Clinique traumatologique	MARIE (J.)
Sémiologie médicale	BERNARD (E.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	MICHAUX (L.)
Clinique urologique (Necker)	COSTE (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DECHAUME (M.)
	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	GAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Hue P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) COUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.) DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) Cl. de CAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROYIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Anatomie pathologique	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Oto-rhino-Laryngologie	SCHEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHT (G.) AUSANHAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROQUE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) NOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Anesthésiologie	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Parasitologie	Pathologie chirurgicale
Bactériologie	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Biochimie médicale	Pathologie exotique
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	Pathologie expérimentale
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Pathologie expérimentale	
Hématologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Histologie	
Histologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Hydrologie	
Hydrologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Hygiène	
Hygiène	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Maladies infectieuses	
Maladies infectieuses	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Médecine légale	
Médecine légale	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Médecine du travail	
Médecine du travail	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Neuro-chirurgie	
Neuro-chirurgie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Obstétrique	
Obstétrique	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Ophthalmologie	
Ophthalmologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.) CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) LEDOUX-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.) COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.) BESANÇON (F.) CORNET (A.) BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.) BASTIN (R.) DUPONT (V.) DERROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.) ALBAMARY (G.) PERTUISSEY (B.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) TROYER-ROZAT (J.) GRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (M.)	Pédiatrie-Puériculture	

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.)
Physiologie	GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) BOUGEROT (L.), m. conf. pr. 2. ch.
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo-phisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. ag. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. 2. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. 2. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. 1. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mon Mari,

A tous les Miens



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
Médecin de l'Hôpital Saint Louis,
Officier de la Légion d'Honneur

qui après nous avoir accueilli avec
bienveillance dans son service, a
bien voulu nous faire profiter de son
enseignement et de sa haute compé-
tence.

Il nous a fait le grand honneur d'accep-
ter la présidence de cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expres-
sion de notre reconnaissance et de
notre profond respect.

A Monsieur le Docteur J. CAEM

Chef du Laboratoire de Coagulation de
l'Hôpital Saint Louis.

qui nous a accueilli dans son laboratoire, et nous a guidée dans la réalisation de cette thèse.

Qu'il soit assuré de notre gratitude pour toute son aide. Nous ne saurions assez le remercier.

A tous nos Maîtres

de la Faculté de Médecine

et des Hôpitaux de Paris

A notre Jury de Thèse

INTRODUCTION

Les purpuras thrombopéniques sont des maladies fréquentes d'étiologie souvent inconnue.

On peut diviser les purpuras thrombopéniques en :

- aigus, de courte durée (moins de 3 mois), spontanément curables ;
- chroniques, de longue durée, inéluctablement thrombopéniques durant toute la vie ;
- intermittents, où les périodes thrombopéniques, au minimum au nombre de deux, sont séparées par un intervalle libre où le taux des plaquettes redevient normal.

Dans ce cadre, on peut distinguer les intermittences spontanées des intermittences provoquées et les intermittences complètes ou incomplètes (c'est-à-dire avec retour du nombre des plaquettes à la normale et persistance d'une anomalie de l'hémostase).

Dans le cadre des purpuras thrombopéniques idiopathiques intermittents spontanés complets, cadre plus ou moins bien individualisé, nous étudions ici une observation particulière de purpura thrombopénique cyclique avec mégacaryocytopénie.

De telles observations sont rarissimes (1 sur 135 cas dans la statistique du Service du Professeur J. BERNARD). Nous en avons retrouvé 10 avec la nôtre dans la littérature mondiale.

C'est l'observation clinique, biologique, isotopique, avec les considérations étiopathogéniques qu'elle suggère qui fait l'objet de ce travail.

OBSERVATION D'UN CAS DE PURPURA THROMBOPENIQUE
CYCLIQUE AVEC MEGACARYOCYTOPENIE CYCLIQUE

OBSERVATION de M. G... Henri (Service du Prof. J. BERNARD)

Histoire de la maladie -

Antécédents personnels :

- Paludisme au Maroc en 1928 : 3 ou 4 accès (quinine). Puis une crise par an pendant 6 ans : jamais de traitement en France.

- Dysenterie amibienne (1928) : une seule crise au Maroc, jamais en France.

- En octobre 1957 : 3 flacons de tifomycine pour une infection urinaire.

- Rhino-pharyngites fréquentes : prend seulement de l'aspirine (7 à 8 comprimés par an).

L'enquête familiale ne montre aucun trouble hémorragique ni allergique chez les ascendants et collatéraux.

Monsieur G... Henri, chef de train, est vu pour la première fois en août 1955, mais c'est en 1950 que les premiers accidents hémorragiques sont apparus.

A l'occasion d'une chute de moto, hématome important de la cheville gauche, suivi 30 jours après d'une poussée de purpura généralisé avec hématurie.

Depuis 1955, régulièrement, inéluctablement, apparaît tous les mois une poussée de purpura thrombopénique plus ou moins intense, souvent sévère (hémorragie méningée en avril 1956), mais d'une régularité parfaite.

Les manifestations hémorragiques sont :

- Cutanées, à type de pétéchie et d'ecchymoses spontanées, provoquées : hématomes, hémarthroses, entorses hémorragiques.

- Muqueuses : hémorragies sous-conjonctivales très fréquentes, hémorragies buccales, bulles sanglantes, épistaxis, hémorragies rectales.
- Viscérales : hémorragies méningées en 1956 et en 1959.

En juin 1959, poussée particulièrement grave avec hémorragie méningée, qui fait envisager une splénectomie non faite.

En mars 1960, alors que les poussées cycliques continuent aussi régulièrement, une étude détaillée biologique, allergique, hormonale est effectuée au cours d'une hospitalisation avec isolement rigoureux et suppression la plus complète possible de tout élément susceptible d'être un allergène.

En avril 1961, malgré les arguments peu favorables (possibilité d'une étiologie allergique, leucopénie, absence de séquestration splénique à l'étude isotopique), l'évolution toujours cyclique et l'échec des traitements médicaux obligent à envisager à nouveau la splénectomie. Celle-ci est réalisée par le Professeur MIALARET et est suivie d'une réanimation post-opératoire délicate.

Depuis et jusqu'à ce jour, le purpura cyclique persiste immuable, non modifié par la splénectomie.

Pendant les périodes où le taux des plaquettes est redevenu normal, l'état du malade est satisfaisant hormis une asthénie et une discrète anémie post-hémorragique. La rate, le foie, les ganglions sont toujours normaux ainsi que le coeur et la tension artérielle.

HEMATOLOGIE

Le nombre des érythrocytes est compris entre 4 et 5 millions tout au long de l'évolution, rarement entre 3, 5 et 4 millions.

Le nombre des leucocytes est compris entre 4 000 et 9 000, le taux des polynucléaires neutrophiles est compris entre :

- 55 et 75 % à 34 examens
- inférieur à 55 % à 11 examens
- supérieur à 75 % à 11 examens

Le taux des éosinophiles augmente quoique inconstamment au moment des poussées.

La Thrombopénie :

Pendant les crises elle est franche inférieure à 50 000 plaquettes, d'une remarquable constance d'une poussée à l'autre ; supérieure à 150 000 dans l'intervalle des poussées. Elle dure 6 à 12 jours avec brusque chute des plaquettes et remontée plus lente.

Les tests de l'hémostase :

Les anomalies de l'hémostase caractérisant les thrombopénies sont retrouvées à chaque poussée: le temps de saignement est augmenté de façon importante (supérieur à 10') ou modérée suivant grossièrement les poussées évolutives. Le temps de coagulation n'est pas modifié.

La rétraction du caillot en tubes maintenus à l'étuve à 37° objective une anomalie importante : l'absence de rétraction.

Le signe du lacet met en évidence la fragilité capillaire.

La consommation de la prothrombine met en évidence une augmentation de l'activité résiduelle du sérum proportionnelle à l'intensité des troubles.

Le Myélogramme :

Les lignées érythroblastiques et myéloïdes sont normales, avec simple tendance à l'érythroblastopénie depuis la splénectomie. Mais surtout on note une diminution de la mégacaryocytose médullaire pendant les poussées thrombopéniques : sur 15 myélogrammes on note de 0 à 6 mégacaryocytes pour 10 000 éléments.

Cette mégacaryocytopénie ne s'accompagne pas d'anomalie de forme ni de maturation.

La diminution du nombre des mégacaryocytes a été confirmée par une biopsie médullaire : il s'agit d'une moelle riche dans laquelle les cellules graisseuses sont bien visibles. On ne trouve pas de fibrose. Les érythroblastes sont nombreux ainsi que les cellules à cytoplasme eosinophile.

Par contre les mégacaryocytes sont rares diminués en nombre absolu et considérablement diminués en nombre relatif.

Le taux du fer sérique, la vitesse de sédimentation globulaire, le taux du sucre sanguin ont toujours été normaux. A l'électrophorèse les protides sériques sont normaux, à l'exception d'une légère hypogamma-globulinémie. Enzymes streptococciques : 40 unités/ml anti-streptolysines : 0.

ENQUETE ALLERGOLOGIQUE

Cette enquête a été faite tout particulièrement au cours d'une hospitalisation, en mars 1960.

L'enquête anamnétique :

Du point de vue personnel : ni sa vie professionnelle, ni ses habitudes alimentaires, ni ses travaux de jardinage ne montrent une anomalie périodique ; ce sujet menait en effet une vie régulière sans à-coup.

On ne retrouve pas non plus de médicament pris de façon cyclique. Il faut noter simplement la prise de formocarbène, éphédrine, hydrocortisone en gouttes nasales. Il a été noté une fois une poussée de purpura le lendemain d'une prise d'optalidon, mais en fait la simple observation de la courbe évolutive de la thrombopénie montrait que cette poussée venait à la date prévue, rendant le rôle déclenchant de l'optalidon très hypothétique. Tous les tests immunologiques réalisés in vitro en présence d'optalidon ont d'ailleurs été négatifs.

L'enquête familiale auprès de sa femme (49 ans), son fils (20 ans) et de ses deux filles de 12 et 18 ans ne montre aucun élément perturbateur régulier. On a noté, à proximité de son domicile, l'existence d'un cabinet de dentiste et d'une fabrique de yaourts qui auraient pu être producteurs d'allergènes, mais l'isolement rigoureux du malade dans le Service du Professeur Jean BERNARD n'empêche pas la survenue de la poussée thrombopénique à la date prévue.

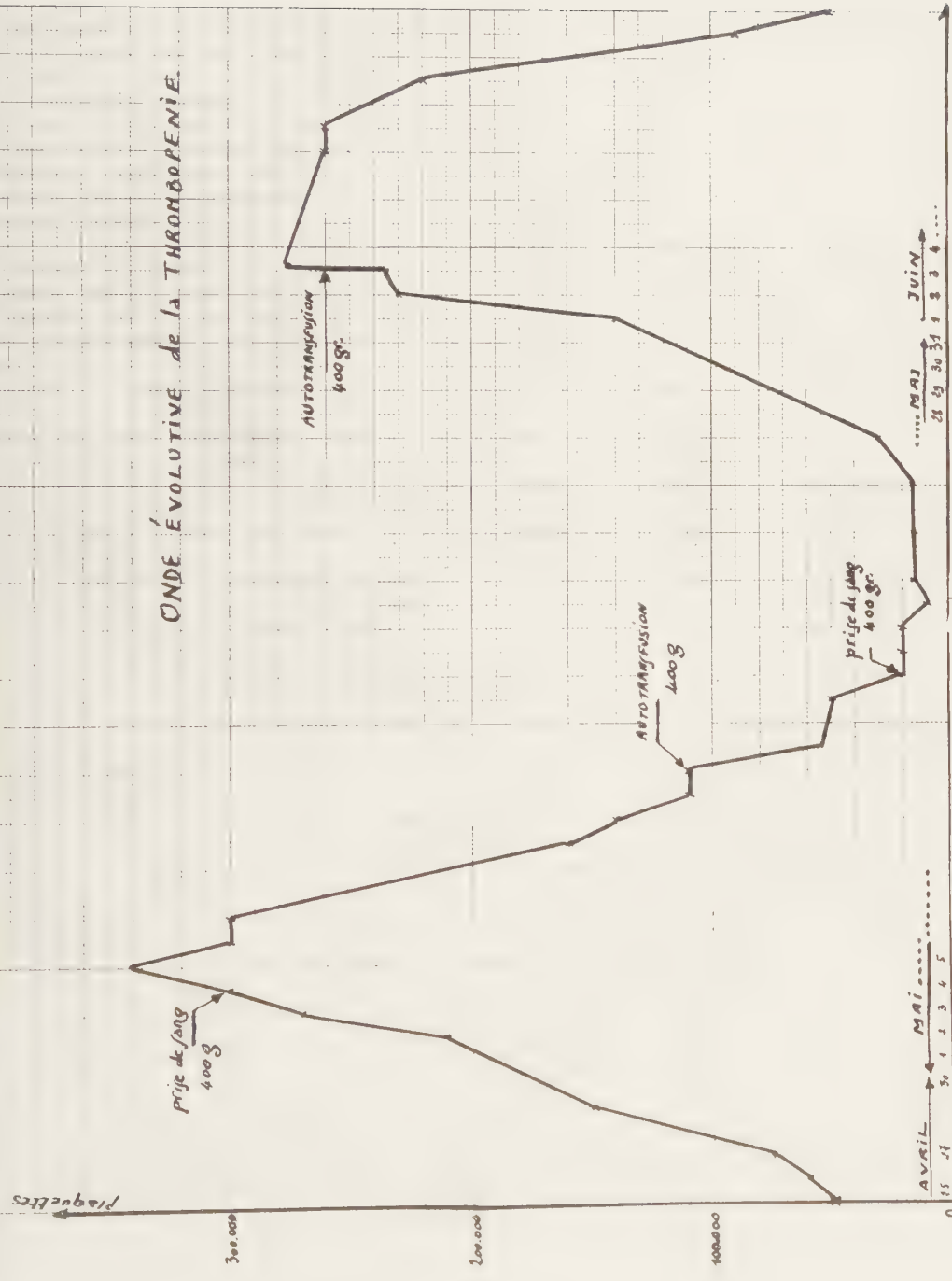
Les tests cutanés :

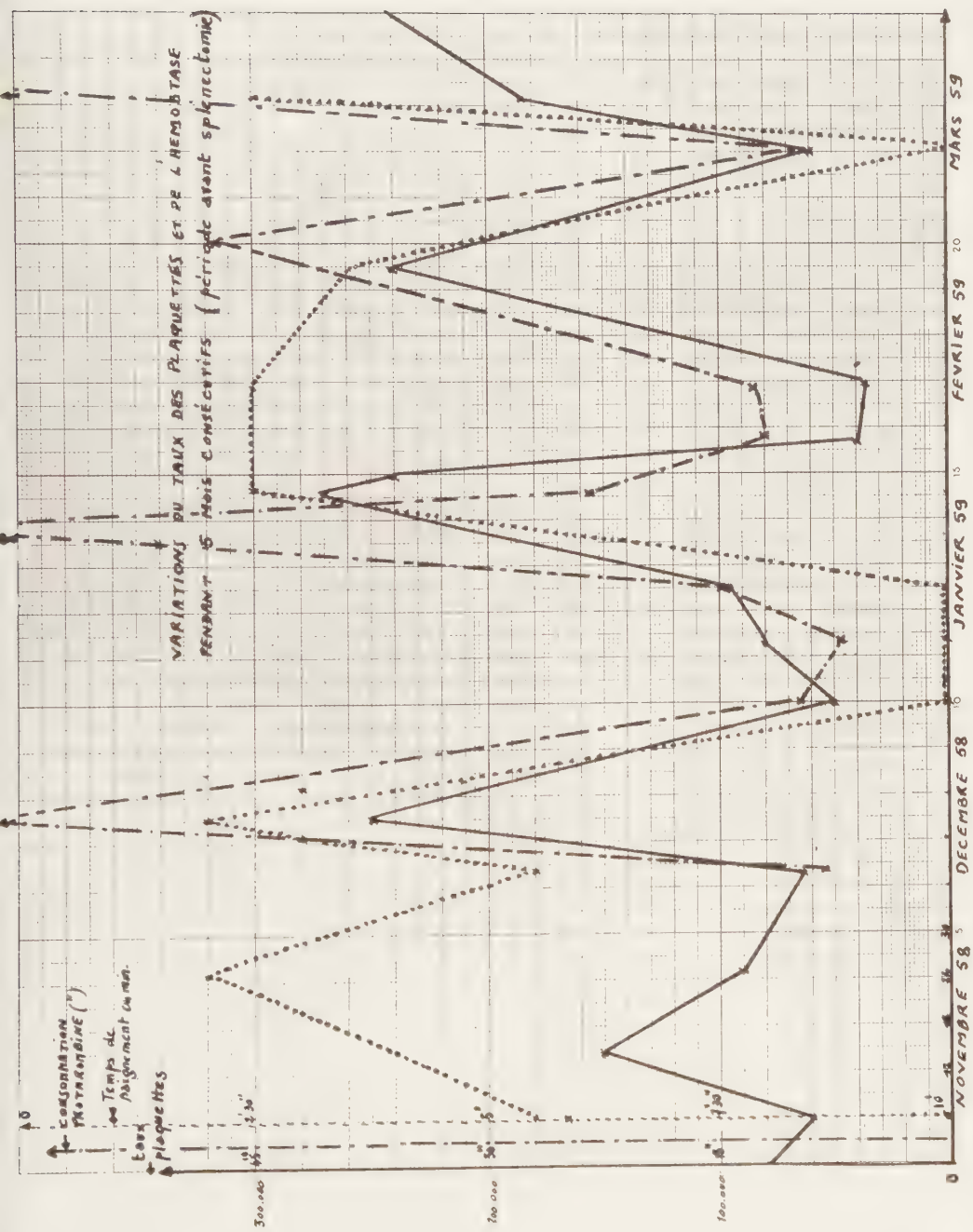
L'enquête allergique effectuée par le Docteur S... révèle des réactions cutanées faibles pour divers pneumallergènes, mais aucune de ces discrètes sensibilisations ne paraît susceptible d'expliquer le rythme des poussées évolutives. Malgré des tests très positifs pour *Candida Albicans* et *Trichophyton* (et découverte dans une lésion mycosique des pieds de *Trichophyton Mentagrophytes*), les injections d'extraits à des doses diverses se sont révélées impuissantes à provoquer aussi bien qu'à empêcher les poussées évolutives.

Conclusion :

Aucune étiologie allergique ne peut donc être retenue.

ONDE ÉVOLUTIVE de la THROMBOPENIE.





hémisuccinate

100
50
0



ACTH



NOMBRE DE CELLULES
MEGACARYOCYTOIRES 0 2 1 0 0 0 3 14 11 8 3 7 8

NOMBRE 50 180 90 70 25 45 50 45 40 50 45 10 260 470 350 80 100 595

DE PLAQUETTES
x 10³



ETUDE DES DIVERSES CELLULES MEDULLAIRES
AU COURS DE L'ÉVOLUTION

JUN 1956 OCT 1956 MARS 1958 AVR 1958 JUIN 1958 JUIN 1959 AOÛT 1959 MARS 1960 NOV 1960 MARS 1961

ETUDE IMMUNOLOGIQUE (Professeur DAUSSET)

Les études immunologiques ont été effectuées au cours et en dehors des poussées.

1 - Recherche de thrombo-agglutinines froides : cette recherche a été effectuée 18 fois au cours de l'évolution de la maladie. Elle s'est avérée constamment négative.

2 - Thrombo-agglutinines chaudes : recherchées 12 fois. Cette recherche s'est avérée négative 11 fois, positive le 27 décembre 1957 de façon isolée, mais rôle probable des transfusions préalables (cinq transfusions).

3 - La consommation de l'antiglobuline sur plaquettes est restée normale à quatre prélèvements.

4 - La recherche des thrombo-agglutinines chaudes en présence des trois constituants de l'optalidon s'est avérée constamment négative.

5 - La recherche de leuco-agglutinines avec et sans optalidon (les 3 constituants testés séparément) est restée négative.

6 - La recherche des cellules de Hargraves a été négative, ainsi que la recherche d'anticorps anti acide desoxyribonucléique anti leucocytaires et anti thrombocytaires.

ETUDE ISOTOPIQUE (M. NAJEAN)

L'exploration par le Fer 59 en juin 1959 s'est avérée normale avec une décroissance du fer plasmatique à une période de 78 minutes.

Le renouvellement du fer plasmatique est de 0,57 mg/kg./jour. Le renouvellement du fer globulaire est de 0,54 mg/kg./jour. La fixation et la sortie du radio-fer sont normales au niveau du foie, de la rate et du sacrum.

En mars 1960, la durée de survie des plaquettes du malade marquées au radio-chrome, injectées en période de thrombopénie (au marquage 120 000, au 5^e jour 40 000) est de 8 jours avec un pic de radio-activité à la 24^e heure (32 % des plaquettes injectées sont alors circulantes).

Séquestration :

La séquestration initiale est mixte, hépato-splénique. La séquestration ultérieure du traceur se fait surtout dans le foie et la rate paraît n'avoir peu ou pas de rôle à ce sujet.

En novembre 1962, la même étude isotopique a montré que la survie des plaquettes en auto-transfusion était de 10 jours.

Conclusion :

Ces différentes études isotopiques montrent bien que l'origine de la thrombopénie n'est pas périphérique, car la durée de vie des plaquettes du sujet est normale en auto-transfusion.

ENQUÊTE ENDOCRINOLOGIQUE

Cette enquête a été faite en février 1961 par le Professeur Agrégé BEAULIEU.

Sur le plan hormonal, le malade présente une morphologie normale et la recherche du sexe chromosomique l'indique de type masculin.

Les dosages hormonaux indiquent des 17 cétostéroïdes normaux pour l'âge, répondant bien à l'A.C.T.H., mais cependant le taux de la D.H.A. est faible ainsi que celui de la fraction A et l'on peut conclure à un certain déficit androgénique.

D'autre part, les corticoïdes sont normaux et répondent normalement à l'A.C.T.H.. Les phénolstéroïdes sont normaux ou peu élevés et il n'y a pas de réponse oestrogénique de la sur-rénale. Mesuré à quinze jours d'intervalle, le prégnandiol se révèle pratiquement nul. La réponse après A.C.T.H. est un peu forte.

L'examen de la courbe thermique ne montre pas de décalage.

Les F.S.H. sont normales.

En résumé : "Pas de support hormonal ou para-hormonal à une anomalie sexuelle génétique ou acquise". Nous retiendrons qu'il s'agit d'un sujet de sexe masculin et qu'il existe une sécrétion androgénique faible. Par contre, cette étude ne permet pas d'affirmer l'absence d'interférence entre le taux des plaquettes et les variations hormonales.

Cette interférence a été étudiée par plusieurs auteurs, tant chez la femme que chez l'homme.

Les données expérimentales

L'injection de folliculine naturelle ou d'oestrogène artificiel entraîne une chute des plaquettes. Chez le cobaye, l'injection de doses de plus en plus fortes de Stilboestrol entraîne :

- 1°) - pour la majorité des auteurs, une thrombopénie grave ;
- 2°) - pour LARIZZA et CIOFFARI (Haematologica, 1948, vol. 32, 333) : aucune modification du taux des plaquettes.

Chez l'homme, pour la plupart des auteurs, l'injection de doses élevées de Stilboestrol entraîne une thrombopénie temporaire grave, uniquement si elle est faite par voie intraveineuse.

Les données cliniques

La grossesse entraîne une augmentation du taux des plaquettes avec retour à la normale à l'accouchement.

Pour CATEL, ROVATT, OTTOLENGHI PRETI, au cours du cycle menstruel : il y a diminution du taux des plaquettes dans la période prémenstruelle et le premier jour des règles. Puis une augmentation progressive jusqu'au seizième, dix-huitième jour.

Il semble donc - et c'est aussi l'opinion de SKOOG - qu'un taux élevé de folliculine, ou un taux bas de progestérone entraîne une thrombopénie.

On a même proposé de juger de l'action lutéinique ou folliculinique d'extraits ovariens par le taux des plaquettes. Pour LARIZZA et CIOFFARI, il n'y a pas de confirmation clinique : des thrombopénies sont améliorées indifféremment par des hormones folliculaires ou lutéiniques, et mieux encore par la castration. De plus, pour ces auteurs, l'injection quotidienne de 1 mg. de Stilboestrol n'entraîne aucune modification du taux des plaquettes.

THERAPEUTIQUE

Le traitement de base a été la corticothérapie au long cours en utilisant soit des doses faibles (1 mg./kg/ par jour de Prednisone), soit des doses fortes (3 mg/kg/jour).

Cette thérapeutique n'a eu aucun effet sur l'évolution de la maladie.

On a tenté, en avril 1960, un traitement par auto-injection de sang du malade (400 ml. de sang prélevés en silicone en période d'augmentation des plaquettes et conservés à basse température ont été réinjectés en période thrombopénique). Ce traitement, ainsi que l'épreuve croisée (sang prélevé en période thrombopénique et réinjecté en période normale), n'est suivi d'aucun effet clinique ou biologique.

Le 13 avril 1961, en pleine poussée thrombopénique et mégacaryocytopénique, devant une hémiparésie transitoire, on pratique une splénectomie (Docteur MIALARET).

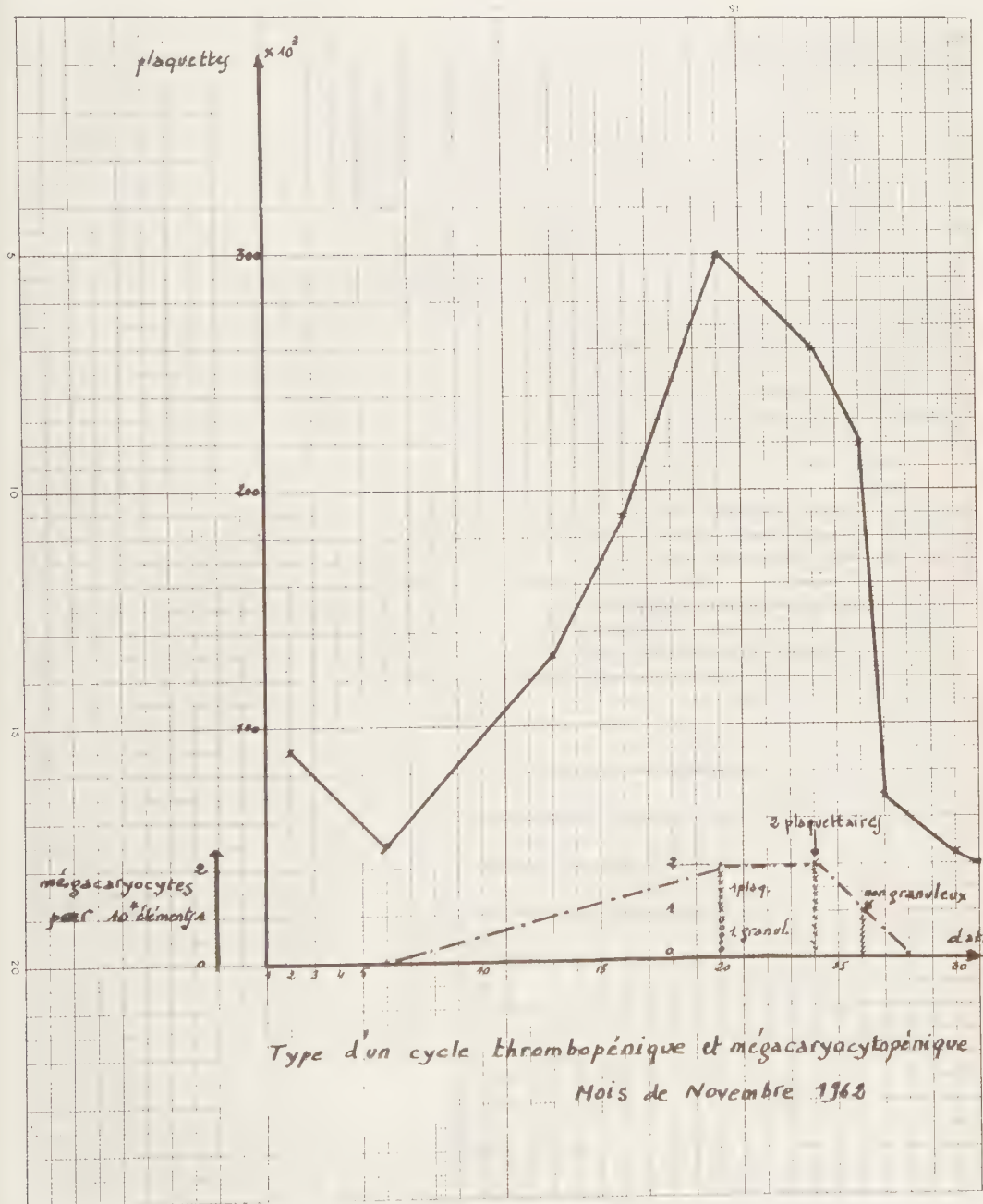
L'intervention est simple et découvre une petite rate, mais adhérent très fortement au diaphragme avec pédicule court, vaisseaux courts. L'hémorragie, relativement très importante, est facilement compensée.

Malgré une réanimation post-opératoire soigneuse comportant des perfusions de sang et d'hémisuccinate d'hydrocortisone, les suites opératoires sont multiples (infection de la loge splénique, occlusion, éviscération, nécessitant deux nouvelles interventions, ictère).

Le nombre des plaquettes ne s'élève pas après l'intervention (30.000 par mm³ au 8ème jour).

Le malade est alors mis à la corticothérapie à doses fortes (3, 5 mg./kg/jour de prednisone) : au 8ème jour de la corticothérapie, le nombre de plaquettes est alors de 280 000, puis de 370 000 avec 11 ou 14 mégacaryocytes pour 10 000 éléments dans la moelle. Mais le 24 mai, soit 40 jours après l'intervention, survient un nouvel accès thrombopénique à 80 000 plaquettes.

Signalons que ce malade a reçu, en dehors des périodes chirurgicales, 5 transfusions sanguines depuis 1956.



EVOLUTION

Depuis la publication de l'observation de M. G..... Henri (Professeur J. BERNARD et J. CAEN, Nouvelle Revue d'Hématologie, n° 3 p. 378, 1962), ce patient continue de subir ses cycles thrombopéniques. Il est hospitalisé en novembre 1962, et on a pu confirmer à nouveau, au cours de cette hospitalisation, le caractère mégacaryocytopénique rigoureux de ses poussées. On retrouve la même onde thrombopénique, immuable depuis près de 12 ans et d'une remarquable régularité.

oOo

OBSERVATIONS RECUEILLIES DANS LA
LITTÉRATURE MONDIALE

OBSERVATION n° 1 - Th. DEMMER, 1921 (Folia Haematologica, XXVI, Leipzig, 1921).

Il s'agit d'un homme de 61 ans, Friedrich W..., veilleur de nuit. Dans ses antécédents : bronchite chronique hivernale, éthylisme. On note que son ancienne profession de boucher l'obligeait à séjourner assez fréquemment dans les chambres froides, donc à subir l'inhalation d'ammoniac.

Il existe une impuissance depuis 1900.

Pas d'antécédents familiaux.

Histoire de la maladie

Ce patient est hospitalisé en novembre 1918 pour un état dyspnéique avec amaigrissement et modification de l'état général.

L'examen à l'entrée montre une polypnée, des râles expiratoires sibilants, un thorax distendu en tonneau et une scoliose, une tension artérielle à 14/5.

Par ailleurs, bruits sourds à l'auscultation cardiaque.

Pas de splénomégalie à la palpation abdominale.

Le Bordet-Wasserman est négatif.

Le diagnostic proposé est celui d'asthme.

Le 25 janvier 1919, découverte d'un purpura des extrémités inférieures et de la face interne des cuisses, évoluant par poussées successives avec coexistence d'éléments d'âges différents.

A cette occasion, l'anamnèse montre que :

- Le début du purpura remonte à 1912.

- L'évolution se fait sous forme de poussées régulières mais brèves, toutes les quatre semaines, sans trouble de l'état général ni gêne fonctionnelle en dehors d'une simple sensation de brûlure. Le patient cependant se souvient d'avoir eu une fois une hématomatose et une autre fois une hémoptysie.

Ce purpura, toujours localisé aux membres inférieurs, s'exagère à l'orthostatisme.

En cours d'hospitalisation, 6 poussées à intervalles réguliers ont été observées (début des poussées le 25 janvier, 23 février, 23 mars, 18 avril, 14 juin avec des durées constantes de 8 jours)

L'étude biologique comporte :

- La recherche de sang et de B.K. dans l'expectoration, constamment négative.
- La recherche de sang dans les selles, négative.
- Des examens en série des culots urinaires, montrant constamment la présence d'hématies et de cylindres granuleux et hyalins.

Le signe du lacet est positif au cours des poussées.

Numérations, formules et taux des plaquettes sont étudiés avec, dans l'ensemble, une anémie normochrome légère (de l'ordre de 3 millions), des chiffres de globules blancs assez bas (4000 en poussée), avec parfois une neutropénie.

L'auteur précise qu'il n'a pas pu compter systématiquement les éosinophiles.

Le malade meurt au cours de sa sixième poussée de purpura, poussée singulière par l'apparition pour la première fois d'hématomes du dos des mains et de l'avant-bras. La mort se faisant en fait dans un tableau comportant hypertension artérielle, oedèmes généralisés cutanés et des séreuses, dyspnée intense, tableau que l'auteur qualifie d'insuffisance cardiaque globale mais qui semble bien être une insuffisance rénale terminale, résistant aux tonocardiaques.

A l'autopsie :

L'appareil génital est bien masculin, avec des testicules

normaux et une prostate un peu hypertrophiée.

Il existe une ascite, un hydrothorax bilatéral et une atéléctasie au lobe inférieur droit du poumon, par contre peu d'oedème pulmonaire.

Le coeur est légèrement mais globalement hypertrophié, et il existe des valvules aortiques symphysées et calcifiées. Il existe une hypertrophie du lobe gauche du foie sans aspect typique de cirrhose. La rate est très modérément augmentée de volume, normale à la coupe

L'examen macroscopique et microscopique des deux reins confirme le diagnostic de néphrite chronique.

Le prélèvement de la moelle fémorale montre, à la surprise de l'auteur, une moelle hyperplasique de coloration rouge. L'examen microscopique de cette moelle montre des cellules souches myéloïdes normales, une érythroblastopénie et quelques mégacaryocytes.

L'auteur conclut que, malgré l'insuffisance de ses moyens de recherche, la cause de cette "maladie de Werlhof" doit être une insuffisance médullaire qu'il ne sait pas apprécier, ayant pour étiologie un trouble hormonal confirmé par l'impuissance sexuelle de ce malade.

OBSERVATION N° 2 - Minot 1936 (am. J. Med. Sc.)
92. 445. 1936

Il s'agit d'une femme de 40 ans.

Antécédents :

Drainage du sinus maxillaire et une cholecystectomie pour calculs plus de 4 ans avant le début de la maladie.

Histoire de la maladie :

Environ un mois avant le syndrome hémorragique rhino-pharyngite traînante.

Apparition brutale d'une gingivorragie à la date présumée des règles en février 1935.

Peu de temps après, prurit généralisé prédominant sur les jambes. On trouve alors de nombreuses pétéchies, petites, et

plusieurs ecchymoses de 5 cm sur 7 cm.

En moins d'une heure commença une hémorragie vaginale excessive. Ses règles avaient toujours été normales et régulières, son cycle de 28 jours. Elle fut transfusée 2 fois et ces hémorragies anormales cessèrent le troisième jour. Les plaquettes qui étaient peu élevées remontèrent rapidement et bientôt la malade reprit son travail.

De nouveau, alors qu'elle travaillait, le jour où elle aurait dû avoir ses règles, les mêmes signes et symptômes se développèrent rapidement et l'hémorragie menstruelle fut profuse. De nouveau, elle reçut 2 transfusions et les hémorragies cessèrent avec une remontée rapide des plaquettes.

Elle reçut alors 3 00 roentgen sur sa rate pendant 14 jours.

Le jour de ses règles, thrombopénie et de nouveau 2 transfusions.

Elle ne présenta pas de purpura et ses règles qui eurent 5 jours de retard furent simplement légèrement excessives.

Elle n'eut pas de fièvre jusqu'au lendemain du dernier traitement roentgenthérapique (4 jours avant la date de ses règles). Puis débute une fièvre qui persista 20 jours.

La fièvre s'accompagnait de nausées.

Il n'y eut à aucun moment d'augmentation de volume de la rate, ou des ganglions.

Divers types de cultures, d'épreuves d'agglutination furent négatifs, et tous les autres examens ont été négatifs y compris la radio rénale.

A aucun moment il n'y eut d'anémie notable.

Au moment de l'élévation thermique les globules blancs du sang restèrent au voisinage de 11 000 par mm³ avec lymphocytose ; avant et après cet épisode fébrile ils étaient habituellement au taux de 7 000.

Les eosinophiles s'élevaient temporairement au moment des règles.

Les basophiles étaient rares.

Il n'y avait pas d'augmentation des monocytes.

Après le traitement radiothérapique les formes jeunes de neutrophiles étaient augmentées et restèrent élevées pendant la période fébrile.

On rechercha soigneusement dans les antécédents, sans en trouver, des preuves de prise de médicaments, ou d'exposition à des toxiques.

Aucun antécédent n'était en faveur d'une allergie, chez elle ou dans sa famille.

Après une convalescence de 5 semaines après la chute de la fièvre elle fut bien pendant les trois mois suivants.

OBSERVATION N° 3

Cette malade âgée de 28 ans, était en bonne santé apparente quand les hémorragies commencèrent, mais elle avait eu 6 semaines auparavant une rhinite.

Elle eut 2 poussées brèves et peu intenses de purpura et de ménorragies au moment de deux périodes menstruelles consécutives suivies par des poussées plus sévères, durant seulement quelques jours les 2 mois suivants.

Lors des règles suivantes elle eut quelques pétéchies sur ses jambes et des ménorragies. A chacune des trois dernières poussées les plaquettes furent trouvées basses : elles étaient à peu près normales entre les poussées.

Lors de la dernière poussée les lymphocytes s'élevèrent de 25 à 63 pour cent, dont la majorité était d'un type anormal.

Il y avait une leucocytose à 14 000, les lymphocytes restèrent élevés pendant 12 jours.

Pendant les 7 premiers jours de cette période la malade fut fébrile ; la température resta autour de 40°.

La numération des globules blancs faite avant et après l'élévation temporaire des lymphocytes était à 7 000 par mm³, et la formule était normale. Il y avait de 1 à 4 pour cent d'éosinophiles peut-être un peu plus au moment des règles.

L'anémie ne fût jamais sévère, prévenue par les transfusions

sanguines au moment des épisodes hémorragiques.

Aucune preuve d'infection des tractus respiratoire ou urinaire. Pas d'augmentation de volume des aires lymphoïdes et de la rate.

Pas d'antécédent allergique.

On ne sait pas s'il y a eu des prises de médicaments.

Les deux périodes menstruelles suivant l'élévation des lymphocytes il y eut quelques pétéchies sur les jambes et l'écoulement menstruel est resté abondant.

Les deux années suivantes elle n'eut plus de manifestation hémorragique.

OBSERVATION n° 4

Il s'agit d'une femme de 26 ans.

Elle ne présentait aucun antécédent caractéristique à part quelques poussées brèves d'urticaire, sans cause reconnue plus de 2 ans auparavant.

Aucun antécédent ne suggérerait une allergie ou une sensibilisation à une substance connue.

18 jours avant le début elle eut une poussée de purpura avec des règles abondantes.

Un examen à l'époque montra une thrombopénie, une lymphocytose à 30 pour cent et une éosinophilie à 5 pour cent.

8 jours avant les règles suivantes elle eut une angine.

2 à 3 jours avant les règles, son pharynx était érythémateux, ses amygdales rouges, et elle avait de la fièvre.

Les lymphocytes anormaux étaient de type intermédiaire et légèrement atypiques.

La numération des éléments blancs fut constamment entre 6 000 et 12 000 par mm³, les numérations les plus élevées correspondaient au moment où les lymphocytes étaient élevés.

Les monocytes étaient de 3 à 8 pour cent, le reste était constitué de neutrophiles.

La fièvre resta élevée pendant 2 semaines, habituellement autour de 40°, rarement 40,5°, elle s'abaissa progressivement.

Au moment de la lymphocytose il y eut une adénomégalie cervicale et sous angulo-maxillaire.

La rate n'était pas palpable, il n'y avait pas d'autre adénopathie.

L'amygdalite et la pharyngite ont persisté avec la fièvre. A ce moment les ganglions diminuèrent.

Deux semaines après la disparition de la fièvre, le premier jour des règles suivantes, il y eut de nouveau une élévation des lymphocytes avec intumescence des ganglions du cou moins intense qu'auparavant et les 15 jours suivants un état fébrile (la température variant de 39 à 40°).

Le pharynx et les amygdales étaient modérément atteints.

Pendant les deux périodes menstruelles qui survinrent au moment où il y avait de la fièvre, des ecchymoses et des pétéchies sont apparues principalement sur les jambes, accompagnées de ménorragies marquées et de légères épistaxis et saignements gingivaux.

Après des transfusions les hémorragies anormales s'arrêtèrent en 2 à 4 jours.

L'anémie n'a pas été importante.

Les plaquettes s'élevèrent plus ou moins après le deuxième de ces périodes mais elles s'abaissèrent également rapidement, juste avant chacune des 2 périodes menstruelles.

Au moment de la période suivante les plaquettes s'abaissèrent mais à un taux moins bas qu'auparavant, en même temps un purpura très léger survint avec les règles un peu plus abondantes qu'habituellement.

Ensuite la malade n'eut pas d'accident les deux mois suivants et quitta le pays sans qu'on entende parler d'elle.

OBSERVATION n° 5 (H. Pepper, D. Lebowitz, S. Lindsay)

En 1943, une jeune femme de 19 ans eut deux grossesses terminées chacune après 14 semaines par un avortement spontané complet sans complication.

En 1946, une troisième grossesse se termine par un accouchement d'un enfant normal.

Une quatrième grossesse en 1947, se termine par un accouchement normal.

Cependant 4 à 5 semaines plus tard apparaît un rash purpurique limité aux jambes et persistant 3 à 4 jours.

En 1948, à la 14 ème semaine d'une cinquième grossesse a lieu un avortement spontané. Quatre semaines plus tard, un purpura des jambes apparaît à nouveau et persiste 5 jours.

La sixième grossesse en 1949, avec accouchement normal est suivie d'hémorragie utérine sévère. Six semaines plus tard on note de nouveau un rash purpurique des jambes, qui persiste 3 à 4 jours.

La 7ème grossesse en 1951, se termine par un accouchement prématuré (à la 32ème semaine de la grossesse avec mort néonatale). Quatre semaines plus tard, un purpura se développe de nouveau sur les jambes de la malade et disparaît après 5 jours.

La malade est alors vue pour la première fois pendant sa 8ème grossesse en 1953. L'accouchement d'un enfant normal à terme est suivi d'une hémorragie utérine sévère nécessitant un curetage et des transfusions de sang. Simultanément apparaît un purpura cutané qui persiste un mois. On porte alors le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique. Onze semaines après cet accouchement le cycle menstruel régulier est rétabli.

Pendant les six mois suivants un purpura intermittent généralisé survient à chaque menstruation. Le rash purpurique commence invariablement pendant les 24 heures précédant la survenue des règles et disparaît dans les 48 heures qui suivent la fin de la menstruation. Après le troisième épisode de ce purpura survient une rémission spontanée. Les examens physiques répétés sont toujours normaux à l'exception de lésions purpuriques de la peau.

Le tableau résume cette histoire de 8 ans caractérisée par 5 poussées de purpura localisé consécutives à l'accouchement et 3 poussées de purpura cutané généralisé associé aux règles.

Depuis la rapport établi entre le purpura et les périodes menstruelles ou obstétricales des examens de laboratoire détaillés ont été entrepris, après la naissance du 4ème enfant.

- Méthodes - Résultats

Pendant les premiers mois les numérations de plaquettes sont faites de 2 à 5 jours d'intervalle. (Méthode de Rees-Ecker)

Les changements durant ces intervalles sont minimes, des variations significatives surviennent seulement pendant l'ovulation et les règles.

Ersuite les numérations plaquettaires sont faites les 8 mois suivants seulement avant, pendant et après l'ovulation et pendant les règles. On détermine l'ovulation par la méthode de la température basale. On note que la numération des plaquettes atteint un minimum hors de la menstruation (de 12 à 30 000 plaquettes par mm³) et un maximum hors de la menstruation (de 46 à 72 000 plaquettes par mm³).

Ce tableau cyclique est resté constant pendant les 8 mois qu'ont duré l'observation.

Le rash purpurique apparaît de façon alternative (une fois sur deux menstruations), les 4 premiers mois de l'observation malgré une diminution significative des plaquettes lors de chaque période menstruelle.

Des biopsies d'endomètre sont effectuées lors de deux périodes menstruelles et lors de deux ovulations. Aucune différence entre les 2 n'a été notée à l'exception d'hémorragie péri-vasculaire dans les fragments biopsiés pendant les règles. Les taux de muco polysaccharides du chorion et les aspects capillaires de la basale ont été identiques.

On fait deux examens de la moelle sternale. Les cellules myéloïdes et érythrocytaires sont normales. Il y a un nombre normal de mégacaryocytes. La formation des plaquettes semble normale.

Des autres examens de laboratoire ont été faits à intervalles rapprochés. Les numérations des globules rouges et les taux d'hémoglobine ont été normaux à l'exception de la période qui a suivi l'hémorragie du post partum. Les numérations et formules des cellules ont été normales.

- Le temps de coagulation (Lee et White) a varié de 3 à 5 minutes.

- Le temps de saignement a varié de 4 à 7 minutes.

La rétraction du caillot totale en 1 h 1/2 à 24 heures malgré les taux de plaquettes aussi bas que 15 000 par mm³. Deux fois la rétraction du caillot a été incomplète en 24 heures.

Le test de Rumpel - Lee pour la fragilité capillaire a toujours été très positif.

Le taux de consommation de prothrombine, l'acide ascorbique plasmatique et les muco-protéines sériques ont toujours été normaux. Les 17 céto-stéroïdes urinaires, les 17 hydroxy-corticostéroïdes et les hormones folliculo-stimulantes ont été normales et n'ont pas eu de variation significative aux différentes phases du cycle menstruel.

Additifs :

En février 1955, la malade devient à nouveau enceinte et fait un avortement spontané à 12 semaines. Les hémorragies n'ont pas été excessives, il n'y a pas eu de purpura. En août 1955 la malade est enceinte de 8 semaines. On propose un avortement thérapeutique et une ligature des trompes.

R E S U M E

Observation de purpura thrombopénique idiopathique chez une jeune femme. Bien que les plaquettes aient toujours eu des taux bas pendant l'observation, le minimum a toujours eu lieu au moment des règles et le maximum au moment de l'ovulation.

Un purpura cutané est apparu au moment du post partum de façon intermittente pendant 3 périodes menstruelles.

(Voir tableau ci-après)

OBSERVATION n° 6 - Ch. MATTEI, 1956 (Ch. MATTEI, R. SIMONIN et J. CHOUX, Archives de Médecine générale et tropicale, 33^e année N° 1, (janvier-février 1956).

Femme de 46 ans, entre à l'hôpital le 7 septembre 1955, venant de Cavaillon, adressée par le Docteur.

Début de la maladie en septembre 1953 : pleurésie gauche traitée par streptomycine. Guérison en un mois.

En août 1955, épisode rhumatismal de type polyarthrite aiguë fébrile : salicylate ; amélioration.

Le 12 août : hémorragie interne abdominale, pas de purpura cutané. Signes bilatéraux de bronchopneumonie aiguë extensive. Température entre 38°5 et 39°5, pouls 140, dyspnée intense, cyanose presque asphyxique. Une semaine avant son entrée à l'hôpital, purpura cutané très intense malgré deux transfusions qui ont légèrement amélioré son état.

Antécédents : purpura intermittent depuis quelques années.

A l'entrée : tachycardie à 100, purpura généralisé, matité des bases (épanchement bilatéral à la radio), fièvre à 38° résistant aux antibiotiques, pénicilline : 61 millions d'unités, streptomycine 65 + 25 grammes à Cavaillon, et tombant par cortisone et tifomycine.

Le 29 septembre : crise pré-menstruelle douloureuse avec défense dans les fosses iliaques et reprise de la température ; les culs-de-sac sont douloureux à la palpation par voie vaginale ; le diagnostic d'hémorragie intra-péritonéale est fait malgré la rechute thermique ; l'arrivée des règles, le 1^{er} octobre, amène la sédation des douleurs abdominales, mais la fièvre persiste (abcès de la fesse incisé le 18 octobre). Traitement pendant la poussée : antibiotiques et transfusions. Cette malade a reçu pendant son traitement : 20 transfusions, 4 de 500 cc., 16 de 250 cc., sang frais, sang conservé, plasma.

Examens de sang à cette période :

Anémie à 3 000 000 environ ; légère leucocytose sans polynucléose ; plaquettes très diminuées à 80 000 ; syndrome homogénique avec augmentation du temps de saignement (8 minutes) et signe du lacet positif.

Après les règles, les plaquettes remontent à 100 000, mais cette augmentation n'est que transitoire et elles retombent à 40 000 le 21 octobre.

Par la suite, la malade est mise à un traitement par la cortisone (hydrocortisone : 50 mg. par jour à partir du 27 octobre). Malgré ce traitement, elle fait au moment de ses règles une hématurie et un crachat hémoptoïque.

Le 4 novembre, après ses règles, une poussée de purpura après l'arrêt de la cortisone coïncidant avec la poussée de fièvre.

Le 14 novembre, l'on reprend la cortisone et l'on entreprend un traitement par la terramycine ; malgré ce traitement, hémorragie méningée et poussée purpurique au niveau des membres inférieurs, épistaxis ; transfusions, largactil, et la malade présente une crise de mal épileptique qui cèdera au traitement classique (gardénal, choral...). La cortisone est continuée par voie intramusculaire à fortes doses (150 mg.). Il est à signaler que cet épisode coïncide très exactement avec l'arrivée des règles.

Le 17 novembre, hémiplégie gauche ; raideur de la nuque, etc...

Le 28 novembre, début d'un traitement par le stérandryl à la dose de 25 mg. tous les deux jours.

Coïncidence ou effet thérapeutique, la malade, le 29 novembre, ne présente plus aucun signe de paralysie ; l'hydrocortisone est continuée à la dose de 5 comprimés à 0,10 par jour ; le temps de saignement suivi fréquemment présente quelques fluctuations montant à 8 ou 9 m. par période, mais le signe du lacet se négative ; plus tard, le temps de saignement de la malade reste plus stable et normal aux environs de 2 à 3 minutes. Sous ce traitement, la malade présente deux incidents : poussée pulmonaire fébrile, infection urinaire qui nécessitent les traitements habituels.

Le traitement hormonal par la testostérone est continué aux mêmes doses.

Le 15 décembre 1955, l'on remplace la cortisone par la déhydrocortisone (Cortancyl à la dose de 30 mg. par jour) à partir de cette date, ce traitement sera continué en même temps que l'on poursuit la castration de la malade par la testostérone à la dose de 25 mg. tous les deux jours, soit par mois : 375 mg., puis par de la radiothérapie ovarienne (2.500 r.).

Depuis cette période, l'état de la malade ne cesse de s'améliorer ; elle présente deux hémorragies rectales basses sans gravité, indépendantes de toute poussée purpurique et dont l'une précéda les règles de quelques jours, qui furent du reste les dernières règles de la malade.

En même temps, l'on assiste à une transformation complète de la maladie : auparavant asthénique, geignante et abattue, même en l'absence de tout épisode hémorragique, elle reprend à vue d'oeil force et courage, devient euphorique (elle ne l'était pas auparavant même sous traitement par la cortisone ou l'hydrocortisone).

Elle ne présente plus d'hémorragie mais sur le plan biologique, son temps de saignement est complètement revenu à la normale et demeure stable à 2 ou 2,5 minutes ; le signe du lacet est constamment négatif ; les plaquettes se maintiennent à 100 000 et plus ; l'anémie de la malade persiste à 3 300 000 - 3 700 000, mais ce taux contraste étrangement avec son faciès rouge. L'exploration ovarienne de cette malade nous montre aux frottis vaginaux des pourcentages de cellules basophiles considérables : 88 % le 10 janvier 1956 et 93 % le 16 janvier 1956.

OBSERVATION n° 7 William A. SKOOG
John S. LAWRENCE and William S. ADAMS

(Blood : 12 - 844 - 1957)

Résumé clinique

Femme de 46 ans, sans profession est hospitalisée avec une histoire vieille de 8 ans : épistaxis, pétéchies, ecchymoses et autres manifestations hémorragiques survenant de façon cyclique à 28 jours d'intervalle. En 1957 la malade note la survenue d'hémorragies, 3 mois plus tard apparaît un purpura des membres. A cette époque la numération montre un taux faible de plaquettes et la moelle montre des mégacaryocytes improductifs. On porte le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique et la splénectomie est faite au début de 1948.

L'intervention est suivie d'une élévation temporaire des plaquettes mais peu de temps après le purpura réapparaît. Depuis cette époque jusqu'à l'hospitalisation actuelle la malade a présenté des épisodes intermittents de manifestations hémorragiques survenant environ tous les 28 jours, commençant généralement vers le milieu du cycle et durant de 7 à 10 jours. 2 ou 3 fois par an le purpura a

néanmoins coïncidé avec les périodes menstruelles et les pertes menstruelles étaient augmentées.

Trois ans avant l'hospitalisation à la suite d'hémorragies utérines sévères la malade a été hystérectomisée et ovariectomisée. Cette intervention fit cesser les hémorragies utérines mais n'eut pas d'influence sur le purpura. En plus des hémorragies cutanées et muqueuses il apparaissait également pendant les épisodes cycliques, des épistaxis sévères fréquentes, plus rarement des rectorragies mais jamais de symptômes suggérant l'existence de lésions hémorragiques sévères du système nerveux central.

En plus des interventions et des nombreuses transfusions, diverses formes de thérapeutique ont été tentées à plusieurs centres médicaux. A.C.T.H., Cortisone, Corticoïdes, ont eu un effet relativement satisfaisant en diminuant souvent la gravité des manifestations hémorragiques.

L'année précédant l'hospitalisation actuelle elle reçut de la Prednisone 30 mg. par jour à chaque épisode hémorragique, et progressivement diminué tandis que le purpura disparaissait.

Rien dans l'histoire de cette malade ne peut constituer un argument en faveur d'une étiologie allergique.

- L'examen physique lors de l'hospitalisation actuelle montre :

- . Des pétéchies nombreuses, des taches purpuriques et des ecchymoses sur les extrémités des membres supérieurs et inférieurs, le tronc, moins nombreuses sur l'abdomen, de plus, quelques lésions purpuriques des muqueuses.

- A l'examen de l'abdomen on note les cicatrices de la splénectomie et de l'hystérectomie.

- . Des effets visibles de la corticothérapie :
 - figure lunaire et bourrelet cervical.

- . Les examens de laboratoire montrent une petite anémie hypochrome, 24 000 plaquettes (grandes et d'aspect anormal sur l'étalement), un temps de saignement allongé, pas de rétraction du caillot en 24 heures.

- A la ponction médullaire :

- une augmentation des mégacaryocytes sans production évidente de plaquettes.

- Parmi les examens de laboratoire :

- analyse d'urine, radio thoracique.

L'étude a été extrêmement détaillée dans le but de se documenter sur la nature de ce purpura cyclique et pour essayer de découvrir un facteur ou d'autres facteurs permettant de comprendre mieux cette maladie.

- Procédés et méthodes :

La malade est restée sous observation continue pendant tous les examens. On a progressivement arrêter en 3 jours la Prednisone qu'elle recevait avant son hospitalisation. On n'a pas administré de Prednisone pendant tout le reste de l'étude.

Les manifestations hémorragiques cutanées et muqueuses ont été soigneusement observées chaque jour et rapportées suivant l'intensité des saignements selon une classification grossière de 0 à 4.

Les observations du laboratoire ont été groupées sous 3 chefs.

- Hématologie,
- Endocrinologie
- Métabolisme.

RESULTATS :

Cliniques :

Les manifestations hémorragiques de la malade se sont accentuées pendant les quelques jours qui ont suivi l'arrêt de la Prednisone puis ont graduellement diminué et ont disparu le 19ème jour, le 23 ème jour le purpura réapparaît et empire atteignant un maximum le 34 ème jour.

Le 36 ème jour les lésions hémorragiques commencent à s'atténuer et ont disparu le 41 ème jour.

Ainsi est illustré un cas de purpura suivant approximativement un cycle de 28 jours.

. Hématologie :

Les variations de plaquettes sont frappantes : très basses au moment de l'admission ; elles s'élèvent rapidement à un pic qui atteint le maximum le 21 ème jour. Puis survient une rapide chute pendant une période d'une semaine aux taux initiaux très bas. On a pu observer que les plaquettes ont de nouveau augmenté pendant les quelques derniers jours de l'hospitalisation de la malade. Ces modifications des plaquettes ont été encore plus frappantes par la méthode indirecte.

Les chiffres obtenus par la méthode directe ont montré une élévation et une chute identique.

Les variations des plaquettes correspondaient bien aux manifestations hémorragiques et au temps de consommation de prothrombine.

Il n'y avait pas de rétraction du caillot quand les plaquettes étaient basses. Les temps de coagulation étaient allongés légèrement quand les plaquettes étaient très basses.

Aucune variation importante ne fut observée dans l'hémoglobine, l'hématocrite, ou les réticulocytes.

Les numérations de cellules rouges ont montré des diminutions légères à la fin de l'étude.

Les numérations de leucocytes n'ont pu montrer des variations cycliques significatives.

Les taux d'éosinophiles : élevés au début à un moment où les plaquettes étaient abaissées puis se sont graduellement abaissées quand les plaquettes remontaient.

Mais on ne constate pas d'élévation quand il y eut de nouveau une chute des plaquettes.

Les agglutinines plaquettaires furent essentiellement négatives pendant cette étude.

Les médullogrammes faits initialement juste avant le pic plaquettaire et juste après la chute des plaquettes ont tous montré un accroissement du nombre des mégacaryocytes apparaissant inactifs.

Pas de différence significative entre les différents examens médullaires.

. Endocrinologie :

Les 17 cétostéroïdes urinaires sont bas : on n'a démontré aucune variation cyclique. Les 17 hydroxy-corticostéroïdes n'ont pas montré de différences assez significatives pour suggérer des modifications cycliques de l'activité adrénalique.

Les gonadotrophines urinaires (F S H) dosées 4 fois pendant le cycle étaient basses au moment où les plaquettes commençaient à s'abaisser juste après le pic maximum.

Prégnanediol et Prégnenetriol étaient voisins de la normale.

Les frottis vaginaux montrèrent une acidité oestrogénique basse dans les cellules de l'épithélium vaginal, pendant les périodes d'observation aucune activité oestrogénique n'a été observée.

. Métabolisme :

On peut considérer comme normales les fluctuations de l'excrétion des électrolytes urinaires. Aucune variation cyclique n'était évidente.

Les valeurs sériques restèrent constantes.

L'excrétion quotidienne d'acide urique est restée constante. L'acide urique sérique était plus élevé que la normale, quand les plaquettes s'élevaient et il diminuait en même temps que les plaquettes s'abaissaient. Une valeur finale de 10,0 mg. pour cent fut obtenue, peu avant la sortie quand les plaquettes recommençaient à s'élever.

En conclusion cette observation relate un purpura thrombopénique cyclique et des manifestations hémorragiques associées.

Les techniques de cytologie vaginale n'ont montré aucune activité oestrogénique cyclique ni les déterminations du prégnanediol et du prégnenetriol.

Cependant les gonadotrophines urinaires étaient très basses au moment où les plaquettes ont commencé à s'abaisser juste après avoir atteint leur pic maximum.

Les 17 cétostéroïdes urinaires et les 17 hydroxy-corticostéroïdes et les électrolytes excrétés n'ont pas eu de variations cycliques.

OBSERVATION n° 8 - CANDURA, 1960 (Folio Haematologica, 1960, 457, V, XLV).

C.M..., jeune fille âgée de 16 ans.

Hospitalisée le 29 août 1956.

Antécédents familiaux : Rien de notable.

Antécédents personnels : Maladie de l'enfance sans complication.

Elle est réglée à l'âge de 13 ans ; règles de rythme, de durée et d'intensité normaux.

A l'âge de 14 ans, après des épisodes rhino-pharyngés, on doit pratiquer une amygdalectomie et une adénoïdectomie ; dans les suites opératoires, on note une hémorragie qui dure 8 jours.

Histoire de la maladie :

Depuis un an environ, cette malade a remarqué des irrégularités menstruelles : règles plus intenses et qui se prolongent 8 à 10 jours. Pendant la même période apparaissent des ecchymoses spontanées et des pétéchies généralisées sur tout le corps sans prédilection particulière. Ces taches ecchymotiques maintiennent leur coloration une quinzaine de jours, puis s'atténuent et disparaissent. La malade affirme avoir remarqué plusieurs fois ces apparitions de pétéchies et d'ecchymoses, mais ne peut se rappeler si elles avaient un caractère périodique.

Ces derniers mois, les augmentations d'intensité et de durée des règles ont été importantes.

Il existait une asthénie profonde per- et intermenstruelle.

Cette symptomatologie s'est accusée, tendant à devenir permanente avec pâleur et dyspnée d'effort.

Examen général :

La peau et les muqueuses sont pâles. On remarque de rares pétéchies sur l'abdomen et les membres inférieurs et une ecchymose sur le dos du pied droit.

Le jour de l'hospitalisation, le 29 août 1956, la malade a des règles abondantes, des pétéchies disséminées sur l'abdomen et une ecchymose du pied droit.

Le 10 septembre 1956, arrêt des règles et disparition du purpura.

Le 29 septembre, apparition de règles abondantes et deux jours après, de phénomènes purpuriques : pétéchies abdominales et au pli du coude, hématome au point d'injection fessier droit.

Le 19 octobre 1956, arrêt des règles et du purpura.

Du 8 au 29 novembre 1956, mêmes phénomènes.

Deuxième hospitalisation :

Les métrorragies et le purpura durent du 13 janvier au 5 février 1957.

Du 6 au 21 mars, métrorragies, mais cette fois pas de purpura.

Du 30 mars au 11 avril : métrorragies et purpura.

Le 24 avril 1957, nouvelles métrorragies.

On commence un traitement oestrogénique dans le but d'interrompre les règles.

Les données biologiques sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Signalons que sur le frottis de sang périphérique, le 29 août 1956, on note des plaquettes isolées, beaucoup plus grandes que normalement, avec un chromomère peu coloré. Seul, un petit groupe de plaquettes à la périphérie a des caractères normaux.

	29-8-56	8-10-56	30-1-57	25-3-57	8-4-57
	170.000	60.000	40.000	200.000	30.000
<u>HEMOSTASE</u>					
Plaquettes	170.000	60.000	40.000	200.000	30.000
Lacet	-	+++	+		
Ventouse	+30 cm.Hg	+20 cm.Hg	+30 cm.Hg		+10 cm.Hg
T.S.	2'30			4'	14'
T.C.	11 1/4				
T.Quick	85 %		100 %		
A.P.S.			25 %	20 %	30 %
T.E.G.	11	r - 18 k - 20 am - 30	r - 20 k - 18 am-32	r - 11 k - 14 am=41	r - 10 k - 26 am=28

IMMUNOLOGIE

Agglutinines plaquettaires	-	-	-
Coombs indirect plaquettaire		-	

HEMATOLOGIE

Hb		65 %	45 %	55 %
Numération G.R.	3.900.000	3.290.000	2.880.000	2.770.000
G.B.		6.080	8.600	

Médullogramme (Série érythro-
(cyt. et myéloïde
(normales
(Mégacaryocytose ++

Fer sérique 60 ✓
Transférinémie 380 ✓

ELECTROPHORESE

Rapport A/G 1,08
Albumine 36 %
α 1 2 %
α 2 7 %
Globulines β 7,5 %
γ 16,4 %

Reaction A.P.S.
de Gomori ++

OBSERVATION n° 9 - CANDURA.

S. M..., âgée de 14 ans, réglée.

Hospitalisée le 20 mars 1957.

Antécédents familiaux :

Aucun antécédent notable.

La malade a 3 frères et 3 soeurs vivants, en bonne santé.
Un frère est mort de broncho-pneumonie et deux soeurs de maladies mal précisées, très jeunes.

Antécédents personnels :

A l'âge de 8 ans, elle a une paratyphoïde qui guérit rapidement sans complication.

Elle est réglée à 11 ans ; ses règles ont un rythme, une durée et une intensité normaux.

A 12 ans, elle a un épisode amygdalien aigu fébrile rapidement maîtrisé par une thérapeutique intense.

A 13 ans, elle subit une appendicectomie.

Depuis un an, elle travaille dans une filature de coton.

Histoire de la maladie

Le 4 janvier, la malade est hospitalisée pour glomérulonéphrite aiguë.

Pendant la maladie, elle remarque une hyperménorrhée avec des règles se prolongeant 10 jours. Le mois suivant, les règles sont encore de type hyperménorrhée et la malade en informe son médecin.

Pendant l'observation à l'hôpital, le flux menstruel a gardé les caractères métrorragiques pendant 15 jours.

La malade, très asthénique, a subi 4 transfusions de sang (1 200 cc. au total).

On conseille une réhospitalisation après les règles pour examens complémentaires.

Examen :

- Peau et muqueuse visiblement pâles.
- Pas d'adénopathie superficielle.
- Examen des divers appareils : rien de pathologique
- Sur les membres, l'examen attentif ne met pas en évidence de taches hémorragiques et de pétéchies.

Evolution des manifestations hémorragiques et purpuriques :

La malade est hospitalisée en période intermenstruelle.

Elle n'a pas de manifestations purpuriques.

- Le 1/4/57 apparaissent des règles abondantes.
Nombreuses pétéchies sur l'abdomen.
- Le 9/4/57 : Le purpura persiste de même que les règles qui sont cependant abondantes.
- Le 11/4/57, les règles ont cessé.
Quelques pétéchies sur l'abdomen et au pli du coude.
- Le 27/4/57 : l'écoulement menstruel est interrompu.
Aucune manifestation purpurique n'est apparue.
- Le 5/5/57 : la malade sort de l'hôpital avec un traitement ambulatoire.

(voir tableau ci-après)

CLASSIFICATION DES OBSERVATIONS
DE PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE
INTERMITTENT

25 Mars 1957 3 Avril 1957 11 Avril 1957

HEMOSTASE

Plaquettes	280.000	100.000	180.000
	Aspect, nombre et coloration normaux.		
S. de la ventouse	Poignet +40 cm.Hg	+ 10 cm. Hg	+ 30cm.
	Coude + 20 cm.Hg	+ 10 cm.Hg	+ 30cm.
T.S.	3'30''	9'	5'30''
Temps de Quick	14''	14''	
Activité prothrombique	100 %		
Temps de Howell		180''	
T.E.G.	normal	Grave déficit plaquettaire r = 20 mm. k = 22 mm. am = 36 mm.	normal

HEMATOLOGIE

Hb	65 %
Numération :	
G.R.	3.360.000
V.G.	1
G.B.	6.600
	Poly.neutro
	68 %
	éosino 1 %
	Lymphocytes
	25 %
	Monocytes 6%

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Auteur	Obs.	Hémorragies cutanées	Hémorragies muqueuses	Hémor. viscérales	
			Métrorragies.	H. ménin.	Autres mani- festations
			Autres H. muqueuses		Hémoptysie Hématuries Hématémèse
DEMME	1	+	-	-	
MINOT	2	+	Gingivorragies	-	-
	3	+	-	-	-
	4	+	Gingivorragies	-	-
PEPPER	5	+	H. utérines	-	-
MATTEI	6	+		+	Hémoptysies H. abdomin. Hématuries
SKOOG	7	+	-	-	-
CANDURA	8	+	-	-	-
	9	+	-	-	-
BERNARD et CAEN	10	+	H. sous- conjonctivales Bulles buccales Epistaxis H. rectales	+	Hématuries

Manifestations purpuriques pendant 10 ans

Grossesses	Résultats	Complications	Durée du Purpura.
1943	Avortement à 14 semaines	Aucune	Aucun
1943	Avortement à 14 semaines	Aucune	Aucun
1946	Accouchement Normal	Aucune	Aucun
1947	Accouchement Normal	Aucune	3 à 4 jours - jambes
1948	Avortement à 14 semaines	Aucune	3 à 5 jours - jambes
1949	Accouchement Normal	Hémorragie utérine sévère	3 à 5 jours - jambes
1951	Accouchement Nor- mal Mort néonatale	Aucune	
1953	Accouchement Normal	Hémorragie utérine sévère	1 mois purpura cuta- né généralisé suivi de purpura intermit- tent pendant les rè- gles des 3 cycles sui- vies d'une rémission spontanée.

CIRCONSTANCES D'APPARITION
DE LA PREMIERE PUSSEE

Auteur	Obs.	
DEMME	1	Découvert à l'occasion d'un asthme, mais existait depuis 6 ans.
	2	Rhino-pharyngite traînante.
MINOT	3	Rhinite.
	4	Angine fébrile.
PEPPER	5	Accouchement ou avortement.
	6	Polyarthrite aiguë fébrile traitée par salicylate.
SKOOG	7	?
	8	Après amygdaléctomie et adénoïdectomie.
CANDURA	9	Glomérulo-néphrite aiguë.
	10	Après un accident de moto, hématomes importants de la cheville gauche.
BERNARD et CAEN		

ELEMENTS EN FAVEUR D'UNE ORIGINE ALLERGIQUE

	Obs	Enquête allergique	Eosinophilie
DEMMER	1	Asthme important	Non appréciée par défaut de technique (1918)
MINOT	2	Rhino-pharyngite 1 mois avant le début clinique.	Eosinophilie importante (pic 8 à 10% à chaque période thrombopénique).
	3	Antéc. -	1 à 4% d'éosinophiles, peut-être un peu plus au moment des poussées.
	4	Antécédents d'urticaire	
PEPPER	5	-	-
MATTEI	6	Non citée	Non citée
SKOOG	7	-	Elevée au moment de la thrombopénie, s'abaisse quand les plaquettes remontent uniquement à l'une des poussées.
CANDURA	8	Rhino-pharyngites à répétition	Pas d'éosinophilie.
	9	-	Pas d'eosinophilie.
BERNARD et CAEN	-	-	Fréquentes augmentations des éosinophiles au moment des poussées thrombopéniques.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

Auteur	Nombre de malades	Sexe des malades	Âge	Rythme des accès	Nombre des poussées	Plaquettes Morphologie	M. H.	Pathogénie proposée	Effets des thérapeutiques
DEMMER (1921)	1	M	61	Tous les 28 jours	6 ou 7		Présence de mégacaryocytes (autopsie)	Dysrégulation hormonale de la myélopoïèse Âge de moelle	Mort du malade par insuffisance cardiaque à la 6 ^{ème} poussée.
MINOT (1936)	3	F	40	Menstruel	2			Allergie ou suppression de la fonction anté-hypophysaire	Transfusions. Radiothérapie splénique. Guérison.
		F	28	Menstruel	4				Transfusions. Guérison.
		F	26	Menstruel	3				Transfusions.
PEPPER (1956)	1	F	19	Menstruel et post-partum	5 obstétr. 3 menstr.		Megacaryocytes normaux	Passage agglutinines plaquettaires à travers le placenta.	Arrêt à la ligature des trompes
KNOX (1957)	1	F	46	Tous les 28 j. surtout intermenstruel, parfois menstruel	Menstruel depuis 5 ans	Grosses et déformées	Normale. Arrêt de maturation	Diminution du corps jaune.	Splénectomie—effet nul Hystérectomie : cessat. H. utérines Ovariectomie : effet nul sur le purpura. ACTH et cortisone : bon effet.
MATTI (1956)	1	F	46	Pré-menstruel	Tous mois depuis quelq. ans 3 observ.	M		Ovarienne	Transfusions. Corticoïdes : effet nul. Castration par radiothérapie ovarienne et testostérone. Guérison.
CANDURA 1960	2	F	16	Menstruel	7 observ.		Megacaryocytes normaux	Rôle corps jaune	Oestrogènes.
		F	14	Menstruel	2	Desmorphiques		Pour CANDURA trouble de la capacité thrombopoïétique du cytoplasme des mégacaryocytes	
BERNARD et CAEN (1962)	1	M	51	Tous les 28 jours	Tous les mois depuis 1955 à Déc. 1962	Normales entre les poussées	Megacaryocytopénie cyclique	Pas de thrombocyto-lyse. Inhibition cyclique de la mégacaryocytopoïèse.	Transfusions. Prednisone à faibles et fortes doses. Splénectomie — échec à terme.

DISCUSSION

Des 10 observations de la littérature que nous avons recueillies, la 3^e observation de MINOT qui se rapporte à une femme qui aurait un purpura menstruel, est sans doute à écarter. En effet, il s'agissait d'une angine avec adénopathie, un syndrome fébrile avec neutropénie, cette malade a fait 3 poussées thrombopéniques qui semblent bien liées assez vraisemblablement à une mononucléose infectieuse.

L'observation 5 de PEPPER :

Il s'agit en fait d'un purpura thrombopénique permanent mais s'aggravant au cours du post-partum et au moment des règles. Le maximum plaquettaire a lieu à l'ovulation mais il faut bien noter que le chiffre de plaquettes ne dépasse jamais 70 000 et redescend à 10 000 au moment des règles. Là encore, il s'agit plus d'un purpura thrombopénique chronique qu'un purpura intermittent stricto sensu.

L'observation 6 de MATTEI :

Il ne s'agit là non plus pas d'un purpura thrombopénique intermittent mais d'un purpura thrombopénique chronique à recrudescence prémenstruelle et préménopausique qui ne rentre pas dans le cadre de cette étude.

Ainsi 6 observations seulement sont voisines de celles que nous avons rapportées ; encore faut-il dire qu'une seule fois un homme a été atteint et comme il s'agit d'une publication de 1921 de Demmer, la plupart des investigations que nous avons pu faire n'ont pas été alors pratiquées. Tout au plus peut-on noter que Demmer parlait déjà d'une dysrégulation hormonale de la myélopoièse et cependant dans sa publication on relate qu'à l'autopsie il existait des mégacaryocytes dans la moelle.

Quant aux deux premiers cas de Minot (1936), le premier concerne une femme de 40 ans ayant fait des thrombopénies menstruelles très hémorragiques qui furent améliorées par des transfusions et qui ne semblent pas du tout influencées par la radiothérapie splénique. Il est à noter que cette malade a fait en tout deux crises

de thrombopénie. Si l'on devait se référer à cette observation, il y aurait de nombreux cas de purpura thrombopénique à récurrence qui rentreraient dans le cadre de purpuras thrombopéniques cycliques. Aussi cette observation 1 de Minot doit-elle être également réfutée.

L'observation 2 de Minot semble par contre rentrer dans le cadre de purpura thrombopénique cyclique puisque qu'il y eut plus de 3 crises rythmées par les règles et que ce purpura ne dura que quelques jours au moment des menstruations.

L'observation n° 7 de Skoog rentre bien davantage dans le cadre du purpura thrombopénique cyclique idiopathique. Chez cette femme de 46 ans, en effet depuis 8 ans, à 28 jours d'intervalle, surviennent des manifestations hémorragiques diverses et une splénectomie est absolument inefficace car après elle le purpura reprend. Ce purpura survient donc tous les 28 jours et dure de 7 à 10 jours. Il est à noter que dans ce cas, il n'y eut jamais aucune lésion hémorragique sévère du système nerveux central. Les corticoïdes améliorèrent sensiblement l'état hémorragique. Il n'y a là non plus aucun élément en faveur d'une étiologie allergique. Il est à noter qu'à la ponction médullaire, il existait une augmentation des mégacaryocytes sans production évidente de plaquettes juste avant le pic des plaquettes et juste après la chute des plaquettes. Les tests endocrinologiques ont montré une diminution des F S H et une activité oestrogénique basse aux frottis vaginaux. Aucun trouble électrolytique. Il existe une augmentation de l'uricémie au moment de l'augmentation des plaquettes. Cette observation rentre parfaitement dans le cadre de celle que nous avons observée à l'exclusion de la mégacaryocytopénie.

L'observation 8 de CANDURA concerne une jeune fille de 16 ans qui a essentiellement une hyperménorrhée. Les plaquettes sont souvent géantes et il existe sur un tableau des variations semble-t-il mensuelles du chiffre des plaquettes qui descend au-dessous de 50 000 mais le cycle n'est pas clairement démontré. Cette observation rentre semble-t-il encore imparfaitement dans le cadre que nous avons décrit.

L'autre malade âgée de 14 ans (observation n° 9) avait une glomérulonéphrite aiguë, l'allure cyclique du purpura n'est pas clairement démontrée et là encore on trouve des plaquettes dysmorphiques de morphologie anormale.

Ainsi 3 observations se rapprochent très nettement de la nôtre. Celle de Demmer (1921) chez un homme qui a fait tous les 28 jours 6 poussées et qui est mort par insuffisance cardiaque et

dont l'état de la moelle à l'autopsie a montré, semble t-il des mégacaryocytes. La deuxième observation est celle de Skoog chez une femme de 46 ans qui a fait 100 crises de purpura thrombopénique qui durent 28 jours mais là encore le nombre des mégacaryocytes semble normal sinon augmenté, que ce soit avant le pic de remontée, que ce soit à la chute des plaquettes et Skoog a noté un bon effet semble t-il de la Prednisone. Ainsi les cas de thrombopénie cyclique que nous décrivons ici associés à une mégacaryocytopénie sans thrombocytolyse (Etude à deux reprises par le chrome radioactif en auto-transfusion des plaquettes du malade) est-elle tout à fait particulière. Il est à noter que dans notre cas ni les transfusions, ni la prednisone, quelles que soient les doses, ni la splénectomie, n'ont absolument pas modifié l'évolution de ce cas qui continue à évoluer tous les 28 jours et à faire une crise de purpura thrombopénique durant 5 à 6 jours dont les manifestations cliniques sont plus ou moins importantes, ceci depuis 1950 vraisemblablement et 1955 sûrement.

RESUME

Nous rapportons un cas de purpura thrombopénique cyclique chez un homme de 55 ans avec mégacaryocytopénie. L'évolution est totalement cyclique depuis 12 ans. Le cycle dure de 25 à 32 jours. La période thrombopénique dure en moyenne 7 jours.

Ni les transfusions, ni la corticothérapie, ni la splénectomie n'ont influencé l'évolution.

Toutes les études endocrinologiques, allergologiques, psychiatriques ont été totalement négatives.

L'hypothèse d'une dyrégulation hormonale de la mégacaryocytoïèse ou celle d'une mégacaryocytophtysie cyclique est évoquée.

Deux cas seulement de la littérature semblent pouvoir se rapprocher de cette observation (Demmer : 1921 ; Skoog : 1957).

CONCLUSIONS

Le purpura thrombopénique est une maladie fréquente, survenant aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte avec une fréquence plus particulière chez la femme, environ 60 à 66 % selon les statistiques.

Le caractère intermittent spontané est rare. L'observation que nous rapportons en est un cas.

1°) - Il s'agit d'un Purpura Thrombopénique cyclique intermittent, survenant tous les 28 jours inévitablement depuis 7 ans sûrement, 12 ans vraisemblablement.

Au cours des poussées thrombopéniques, on note une discrète éosinophilie sanguine et médullaire. Surtout on note au moment des poussées une mégacaryocytopénie. Il n'a pas été possible de déterminer si cette mégacaryocytopénie précède ou survient en même temps que la thrombopénie. Les différentes études ont pu montrer de manière certaine que la maladie n'est pas due à une thrombocytolyse ; en effet la durée de vie des propres plaquettes du malade en période de chute plaquettaire est normale. Il faut donc admettre un mécanisme d'atteinte centrale de la mégacaryocytopoïèse.

2°) - Toutes les études allergiques, médicamenteuses, endocrinologiques, hématologiques, immunologiques, ont été strictement négatives.

3°) - Les observations de la littérature sont rares mais des 9 autres cas que nous avons retrouvés, seulement 2 peuvent se rapprocher de notre observation. Ce sont les cas de Demmer (1951) et Skoog (1957).

4°) - Les causes évoquées par les autres auteurs de dysrégulation hormonale de la mégacaryocytopoïèse peuvent être également envisagées dans le cas rapporté mais aucun argument décisif ne permet d'étayer cette hypothèse.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur J. BERNARD

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD (J) et CAEN (J) : Purpura thrombopénique et mégacaryocytopénie cycliques mensuels. *Nouv. rev. franç. Hem.* Vol. 2 n° 3, p. 378 - 1962.
- CANDURA (M) : Sue due casi di porpora intermittente mestruale piastropenica. *Haematologica* 1960 - 457 - V. XLV.
- DAUSSET (J) COLOMBANI (J) et COLOMBANI (M) : Study of leukopenias and thrombocytopenias by the direct anti-globulin consumption test on leukocytes and on platelets.
Blood 18, 672, 1961.
- DEMMER (T) : Morbus maculosus werlhofii in regel mässigen vierwöchentlichen schuben bei einem 60 jährigen Mann, nebst untersuchungen über die Blut plättchen.
Folia Haematologica 26, 74,
1921 Leipzig.
- DOAN (C.A.) BOMONCLE (B.A.) et WISEMAN (B.K.) : Idiopathic and secondary thrombocytemic purpura. A clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years.
Ann. Internal. Medicine 53 - 3 nov. 1960.
- LARRIZA (P.) et CIOFFARI (A.) : estrogeni e piastrine Ricerche cliniche a sperimentale.
Haematologica. Vol 32, 333, 1948.
- MATTEI (Ch.) LAVAL (P) SIMONIN (R) et CHOUX : Purpura thrombocytopenique à recrudescence prémenstruelle, amélioré de façon considérable par les androgènes après échec de la corticothérapie. n° 1 - 1956.
Archives de médecine générale et tropicale. Marseille.

- BERNARD (J) : Sur les purpuras thrombopéniques idiopathiques
Nouvelle revue française à hématologie 1961 n° 5 645.
- MINOT (G.R.) : Purpura hemorrhagica and lymphocytosis. Acute
type and intermittent menstrual type
A.M.J. Science 192, 445, 1936.
- NAJEAN (Y.) LARRIEU (M.J.) et BERNARD (Jean) : Survie des
plaquettes marquées au radiochrome. Etude de 104
observations.
Nouvelle revue française Hemat. 1, 36 - 1961.
- PEPPER (H) et LINDSAY (S) : Elevation of platelets in mid cycle
an indication of ovulation.
Science 124, 180 - 1956.
- PEPPER (H) LIEBOWITZ (D) et LINDSAY (S) : Cyclical thrombocy-
topenic purpura related to the menstrual cycle.
A.M.A., Arch. Path. 61, 1 - 1956.
- POHLE (F.S.) : The blood platelet count in relation to the menstrual
cycle in normal woman .
Am. J. Med. Sc. 197, 40 - 1939.
- SKOOG (W.A.) LAWRENCE (J.S. et ADAMS (W.S.) : A metabolic
study of a patient with idiopathic cyclical thrombocyto-
penic purpura.
Blood 12, 844 - 1957.
- SPAET (T) et DAMESHEK (W) : Chronic hypoplastic neutropenia
Am. J. Med. 13, 35 - 1952.
-



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS V^e

Téléphone : ODÉon 58-90